

Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Jana Zitka

Téma: Deriváty pyrazinkarboxylové kyseliny jako potenciální antituberkulotika (příprava a studium biologických vlastností)

Předložená disertační práce Mgr. Jana Zitka byla vypracovaná na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv FaF UK v Hradci Králové. Je pokračováním systematického výzkumu studia antimykobakteriálně, antimykoticky a antibakteriálně účinných sloučenin. Tato tematika je v současné době aktuální vzhledem k nárůstu onemocnění v těchto indikačních skupinách a hlavně vznikem rezistence na běžně v současnosti dostupná a používaná léčiva. Z těchto důvodů projekce, studium vztahu struktury a účinku nových sloučenin s předpokládanými výhodnějšími vlastnostmi ve vztahu účinnost/bezpečnost je žádoucí.

V rámci disertační práce se autor zaměřil do oblasti již dříve studovaných derivátů pyrazinamidu (PZA) s potenciálním antituberkulotickým, antifungálním a antibakteriálním účinkem. Strukturálně se zaměřil na syntézu amidů pyrazinkarboxylové kyseliny, aminokyanpyrazinkarboxamidy, aminopyrazindikarbonitrily a substituované benzylaminy v rámci pyrazinového skeletu. Na základě výsledku biologického hodnocení je studován vztah struktury a účinku.

V úvodní části disertant se komplexně zabývá problematikou tuberkulózy (TBC), patogenesi, nárůstem onemocnění v celosvětovém měřítku i závažným problémem vzniku rezistence (MDR-TBC a XDR-TBC). Následně je přehled v současnosti používaných léčiv v terapii TBC první volby i druhé linie a látek, které jsou v stadiu klinických studií a mechanismy jejich účinku.

Přehledně je zpracována současná farmakoterapie TBC a rozdělení aktuálních léčiv používaných v terapii dle doporučení WHO – terapeutická strategie a standardní terapeutické režimy.

Osobitná kapitola se zabývá PZA – mechanismus účinku, farmakokinetika, nežádoucí účinky a modifikace základního farmakoforu za účelem přípravy účinnějšího antituberkulotika.

Metodická část podrobněji popisuje hlavně biologické hodnocení, syntézy meziproductů i finálních sloučenin byly již dříve popsány. Hodnocení antimykobakteriální aktivity se realizovalo hlavně v rámci projektu TAACF a ve spolupráci s tuzemským pracovištěm a antifungální a antibakteriální aktivita na FaF v Hradci Králové. V závěru této

kapitoly jsou popsány i jiné metodiky biologického hodnocení.

Vlastní cíl disertační práce představuje soubor publikací v recenzovaných časopisech a formou komentáře jsou popsány jednotlivé syntetické postupy většinou originálních sloučenin s antimykobakteriální, antifungální a antimikrobiální aktivitou. V závěru každé série sloučenin je diskutován vztah struktury a účinku. Některé z připravených sloučenin vykazují významnou aktivitu, která je perspektivou pro další výzkum v této oblasti.

Studovaná problematika je přehledně zpracovaná, rozsáhlé literární údaje svědčí o znalosti autora z oblasti syntézy jako i současného stavu a směřování výzkumu v oblasti terapie TBC. Závěr je věnován přehledu publikovaných prací, účasti na konferencích doma i v zahraničí a je doložen souborem prací in extenso. Z 8 původních vědeckých prací 6 je v časopisech s IF, prošla recenzním řízením, což zaručuje jejich kvalitu. Kromě toho je autorem nebo spoluautorem 4 přednášek, 2 elektronických publikací a 10 posterových sdělení.

Disertační práce je napsána zcela srozumitelně, jasně a závěry jsou dobře formulovány. Její obsah, forma a dosažené výsledky přesvědčivě potvrzují správnost zvolených metod a postupů, které odpovídají současným trendům výzkumu v této skupině léčiv. Na základě dosažených výsledků je možné upřesňovat vztahy mezi strukturou a aktivitou hlavně antimykobakteriálně účinných sloučenin a cíleně orientovat syntézu na účinné deriváty.

V práci se vyskytují drobné chyby, které jsou většinou formálního charakteru. Na autora disertace mám otázky:

- Na základě jakých poznatků je výběr substituentů na aromatickém skeletu sloučenin typu anilidů?
- Na základě dosažených výsledků jaký je nejbližší cíl modifikace struktury pyrazinamidu?

Závěr:

Závěrem mohu konstatovat, že se jedná o práci značného rozsahu, náročnou po experimentální i teoretické stránce, která má charakter původní vědecké práce. Výsledky dosažené Mgr. Janem Zitkem obohacují farmaceutickou chemii o nové metodické i teoretické poznatky v oblasti syntézy nových biologicky aktivních sloučenin. Je významným příspěvkem studia vztahu struktury a aktivity, je originální jak z hlediska aktuálnosti studované problematiky tak i z hlediska metodiky vědecké práce a splňuje požadavky kladené na disertační práce.

Na základě tohoto hodnocení doporučuji, aby disertační práce Mgr. Jana Zitka byla přijata k obhajobě, jako podklad pro udělení akademického titulu „doktor“.

V Brně dne 30. 1. 2012

Prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.

Ústav chemických léčiv

Farmaceutická fakulta VFU Brno